FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 N° 156

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LACOURT JEAN, GASTON

né le 23 Avril 1917, à Paris (12e Arr.)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MARS 1946

LE TRAITEMENT HORMONAL DU CANCER DE LA PROSTATE

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Président : M. Guy LAROCHE, Professeur

ÉDITIONS R.-G. RICOU, 142, BOULEVARD PEREIRE — PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550026_0027

LE TRAITEMENT HORMONAL
DU
CANCER DE LA PROSTATE

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LACOURT JEAN, GASTON

né le 23 Avril 1917, à Paris (12e Arr.)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MARS 1946

LE TRAITEMENT HORMONAL DU CANCER DE LA PROSTATE

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Président : M. Guy LAROCHE, Professeur

ÉDITIONS R. G. RICOU, 142, BOULEVARD PÉREIRE — PARIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN . . . . . **BAUDOUIN.**

ASSESSEUR . . . . . **Léon BINET.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUÉ.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LÉVY VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	CHABROL. FIESSINGER. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON(L)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), **GAILLARD** (*Parasitologie*), **GIROUD** (*Histologie*), **JAYLE M.** (*Chimie médicale*), **LAROCHE G.** (*Médecine générale*), **OLIVIER** (*Anatomie*), **RICHET** (*Physiologie*), **VERNE** (*Histologie*), **HALPHEN** (*O.R.L.*)

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FÈVRE.
	FUNCK-BRENTANO
	MÉNÉGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIÉTY.
	BERNARD (Et.).
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIÉ.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET.
	LACOMME.
	SUREAU.
	N...
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngol.	HALPHEN.
Parasitologie	LAVIER.
Parasitologie colon.	N...
Pathologie expérim.	LEMAIRE.
Pharmacologie	Mlle J. LÉVY.
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS, RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), **HUGUENIN** (*Anatomie pathologique*), **LE LORIER** (*Obstétrique*), **PIÉDELIÈVRE** (*Médecine légale*), **VAUDESCAL** (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale	ECALLE.		
Clinique oto-rhino-laryngologique	N...		

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	LELONG.	Stomatologie	DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD		

Secrétaire de la Faculté . . . **MM. J. MOREL.**
Secrétaire-adjoint . . . . . **M. BRISSIAUD.**

Bibliothécaire en Chef . . . **A. HAHN.**
Bibliothécaires . . . . . **M^lles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.**

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

A MA SŒUR,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Guy LAROCHE

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE

Chirurgien de l'Hôpitol Cochin

Qui nous a guidé de ses conseils.

Témoignage de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur L. MICHON

Chirurgien de l'Hôpital St-Louis

Qu'il veuille bien trouver ici nos sentiments respectueux.

A MES MAITRES des HOPITAUX de PARIS

I. - INTRODUCTION

Pendant longtemps, le diagnostic de cancer de la prostate équivalait à un arrêt de mort à plus ou moins brève échéance. Et non seulement il s'agissait d'une évolution mortelle, mais encore de souffrances cruelles, du port d'une sonde à demeure, de métastases osseuses douloureuses et immobilisantes. Les diverses entreprises chirurgicales sont de résultat plus qu'incertain, et les interventions cherchant à obtenir une « guérison » sont régulièrement vouées à l'échec. Les opérations palliatives, d'effet transitoire, comportent des risques d'infection qui, tout compte fait, rangent ces interventions parmi les obligations morales qui incitent le médecin et l'entourage du malade à faire « tout ce qu'il est possible de faire ». Mais le bénéfice final est plus que douteux.

On peut se demander pourquoi, alors que l'exérèse et l'irradiation du cancer du sein, par exemple, apportent tant d'exemples encourageants de survies prolongées dans des conditions acceptables, le cancer de la prostate donne généralement des résultats décevants. Il semble qu'à cette question, trois réponses doivent être données :

Le diagnostic de cancer de la prostate est généralement posé tardivement. Les troubles dysuriques peuvent demeurer très discrets. On retarde la résection-biopsie qui donnerait la réponse décisive, en se fiant à l'illusoire épreuve des lavements chauds. Ainsi laisse-t-on passer l'heure où le traitement aurait encore des chances d'être efficace.

Un second facteur de gravité du cancer de la prostate paraît être que celui-ci possède une affinité non seulement osseuse, mais aussi lymphatique. Cancer ostéophile et lymphophile, l'adénopathie satellite siège en dehors de l'aire opératoire : malgré une exérèse totale, ce cancer va donc rester soumis à la présence ou à l'absence de ganglions envahis, et cela malgré la radiothérapie post-opératoire (R. Couvelaire).

La troisième raison qui complique le traitement du cancer de la prostate est que celle-ci n'est pas un tout cohérent dont on peut espérer l'exérèse en bloc : « c'est moins une glande qu'un carrefour ». On sait en effet que sous le trigone vésical, dans le voisinage immédiat des uretères autour de l'urètre et des voies

spermatiques terminales, enfin tout contre le rectum, cet ensemble de glandes ne sera pas facile à exciser largement ; après ablation étendue la réparation ne sera pas facile.

Pendant longtemps, le traitement du cancer de la prostate fut exclusivement chirurgical. En face d'un adénome cancérisé, on eut recours à l'excision transvésicale, efficace si elle est précoce. En présence d'une induration suspecte, l'ablation est élargie, et porte non plus seulement sur l'adénome, mais aussi sur le tissu prostatique péri-adénomateux, et souvent également sur la vésicule séminale. Mais la gravité immédiate de cette intervention, « arrachement plutôt que dissection », n'est pas négligeable ; les résultats éloignés sont précaires, d'autant plus que le cancer de la coque prostatique est certainement plus fréquent que la cancérisation de l'adénome.

On délaissa donc cette méthode au profit de l'exérèse large, par voie transvésicale ou par voie périnéale. Marion préconisa la prostatectomie transvésicale accompagnée de l'ablation simultanée des vésicules séminales. Si la mortalité opératoire est restée basse, à peine 10 %, la survie n'est guère prolongée. La voie périnéale, préconisée par les auteurs américains et par le Lyonnais Gayet, est rarement indiquée, et ne donne que peu de survies, car elle respecte l'aire ganglionnaire.

Les déboires de la chirurgie à prétention curative expliquent l'avènement de la chirurgie palliative, avec la cystostomie suspubienne. Mais cette méthode ne supprime pas les souffrances, y ajoute celles, physiques et morales de la sonde à demeure ; le malade, qui peut se croire un simple prostatique, réclame le second temps qui rétablira les mictions normales. La cystostomie ne doit donc être considérée que comme un pis-aller, indiquée seulement aux derniers degrés de la dysurie.

On chercha alors à substituer à ces mesures chirurgicales décevantes la radiothérapie, rayons X et radium, dont les modes d'application sont extrêmement variés. La radiothérapie isolée, la télécuriéthérapie, la radiumthérapie par tubes intra-urétraux, n'ont amené que des échecs, en tous cas, aucune guérison. L'amélioration, quand elle est obtenue, et de façon bien inconstante, n'est pas durable.

On eut recours alors à une formule mixte chirurgie, radiumthérapie et radiothérapie, « cernant » le cancer prostatique à la fois par les voies urétrales, transvésicales et périnéales. On utilisa également le tube moulé prérectal. Les résultats, d'après les auteurs qui ont expérimenté ces méthodes, sont encourageants, mais les résultats éloignés ne paraissent pas concluants.

Ces divers échecs expliquent l'empressement avec lequel on adopta la résection endoscopique, opération franchement palliative, dont le but est d'assurer au malade « une survie moins inconfortable que celle fournie par la sonde » (Cibert). La résection, cette taille en plein tissu tumoral, de principe extrêmement hardi, s'est révélée capable de lutter efficacement contre la dysurie ; sa mortalité immédiate est inférieure à 5, à 10 %,

elle n'abrège pas la survie du malade, mais la lui rend tolérable. Enfin elle n'exclut pas l'application de la radiumthérapie.

***

On comprend que devant des résultats chirurgicaux et physiothérapiques aussi décevants, la voie était restée ouverte aux recherches en particulier d'ordre médical. Les récents progrès de l'hormonothérapie devaient ramener l'attention vers les possibilités offertes par cette méthode si elle était appliquée à des hypertrophies glandulaires, dont la prostate est l'exemple le plus typique. La castration avait déjà fait ses preuves dans le cancer de la glande mammaire chez la femme. Revenant sur ces données expérimentales et cliniques, les auteurs américains ont récemment montré que le cancer de la prostate était sous la dépendance des hormones androgènes et corollairement des hormones qui leur sont antagonistes, les œstrogènes. La suppression des premières par la castration, ou leur inhibition par l'administration d'hormones femelles, tel est le principe de l'hormonothérapie du cancer et de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La méthode n'a pas encore cinq années d'application et déjà les observations se sont suffisamment multipliées pour qu'on puisse en entrevoir la valeur. Sans doute le cancer ne disparaît pas définitivement. Mais il s'agit d'une régression importante, tant locale que générale, une mise en sommeil qui permet de gagner quelques mois ou années, ce qui n'est pas négligeable dans une affection parfois rapidement évolutive. Dans tous les cas, la survie bénéficie de conditions de vie à peu près normales, sans sonde, avec un traitement quotidien très limité, ingestion de deux ou trois pilules par jour. L'effet obtenu est comparable à celui de la castration et une opération mutilante est ainsi évitée.

S'il est encore trop tôt pour décider de la valeur absolue de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de la prostate, on peut déjà affirmer sa supériorité sur les techniques chirurgicales et physiothérapiques antérieures. Ce n'est qu'en multipliant les essais que l'on arrivera à des conclusions intéressantes.

***

Il nous a donc paru utile d'exposer, en une revue d'ensemble, les résultats des travaux consacrés ces dernières années dans les pays anglo-saxons et en France, à l'hormonothérapie du cancer de la prostate. Après un rappel historique des recherches qui ont amené à mettre au point cette méthode nous verrons sur quels principes celle-ci repose. Nous dirons ensuite les modalités du traitement, les indications et la posologie, enfin le mode d'action des hormones ainsi administrées. Puis nous verrons quels résultats on peut en attendre, l'amélioration étant observée dans 95 % des cas traités. La durée de cette amélioration est encore diversement appréciée, car il faudra une observation prolongée pour

que les résultats puissent se dire bons ou médiocres. Il y aura également lieu de préciser si le traitement peut être repris avec la même efficacité qu'à la première cure.

***

Sans nous exagérer la portée de notre modeste travail, nous pensons cependant faire œuvre utile en rapprochant dans une étude d'ensemble des faits d'observations, des théories et des résultats jusqu'ici épars dans la littérature médicale mondiale. Ce n'est que par la confrontation des résultats, que l'on pourra, en utilisant l'expérience déjà acquise, faire avancer cette branche de la thérapeutique, qui d'ores et déjà s'avère fructueuse en urologie.

II. - HISTORIQUE

C'est de 1940 que datent les premiers travaux expérimentaux et cliniques concernant le traitement hormonal du cancer de la prostate. Dès cette date, Dodds déclarait, peut-être un peu prématurément, que le cancer prostatique pouvait être guéri par le still-bœstrol. Huggins et Clark montraient cette même année que l'orchiectomie déterminait chez le chien une atrophie prostatique : un arrêt de développement, puis une régression de la prostate, pouvaient également être obtenus par l'administration d'hormones sexuelles femelles. Cette inhibition pouvait ultérieurement être réversée par l'administration d'hormones mâles. Selon la dose, le still-bœstrol exerce une action inhibitrice ou réductrice sur la sécrétion prostatique, ce qui peut amener la métaplasie et la diminution de volume de la glande. Par ailleurs, un surdosage de l'œstrogène amène une augmentation de volume et une métaplasie du lobe postérieur et de l'utricule. Dès la suppression des hormones, la glande reprend son volume normal.

Cette même année 1940, Kahle et Maltry signalent des résultats heureux par la provocation d'une hyperplasie de la prostate à la suite de doses importantes d'hormones naturelles ou synthétiques. D'autre part, Clark et Vietz avaient montré que l'épithélium de la prostate adulte, qu'il soit normal, hyperplasique ou malin, régresse dans son développement et son activité lorsque les substances androgènes sont considérablement réduites, par castration, ou par administration d'œstrogènes, qui les inactivent.

Herbst, en 1941, appliquant cette hormonothérapie à quatre malades porteurs de cancer de la prostate, constate à la suite de l'administration de di-éthyl-stilbœstrol une diminution des douleurs rendant inutiles des dons de morphine ; de plus, le résidu vésical diminuait fortement, la dysurie et la nycturie régressaient. Hodges et Huggins montrent que l'administration d'œstrogènes abaisse la phosphatase acide avec élévation de la phosphatase alcaline ; par contre, chez les mêmes sujets, l'administration de testostérone augmente l'activité phosphatasique du sang : la phosphatasémie constitue donc un intéressant index d'activité hormonale et thérapeutique dans le cancer de la prostate.

En 1942, les observations américaines se multiplient. Nesbit et Cummings suivent soixante-quinze sujets, dont quarante-trois présentaient des douleurs importantes avec cachexie et signes cliniques d'un stade avancé d'un cancer infiltrant, les autres ayant des clichés de métastases osseuses. Dans de nombreux cas les douleurs et même l'impotence ont pu disparaître, permettant au malade une vie quasi-normale pendant plusieurs mois. L'état général a chaque fois été transformé. Herbst indiquait les résultats de l'hormonothérapie dans sept cas de cancer prostatique et vingt-deux cas d'hyperplasie bénigne.

Kahle, Ogden et Getzhof toujours en 1942 ont traité sept cas de cancer de la prostate par le di-éthyl-stilbœstrol et son dipropionate en injections intra-musculaires. Les doses totales reçues en six mois ont atteint jusqu'à 503 mmg. Dans tous les cas une amélioration sensible a été obtenue : locale sur le volume de la prostate ; générale en ce qui concerne l'état général et les métastases osseuses et pulmonaires. La régression de ganglions lymphatiques de l'abdomen et de l'aine a été parallèle à l'amélioration.

Kearns a traité par les œstrogènes trente-sept cas de cancer de la prostate dont douze par le di-éthyl-stilbœstrol. Les résultats locaux et généraux ont également été satisfaisants, et les métastases osseuses se sont améliorées en quatre ou cinq mois de traitement : méthode à préférer à la castration conclut Kearns.

Marquardt et Flaherty rapportent dix observations, dont cinq donnèrent une grosse amélioration à la suite du traitement hormonal : diminution de volume et ramollissement de la glande. Schenken, Burns et Kahle obtiennent, à la suite du traitement de cinq porteurs de cancer prostatique par le di-éthyl-stilbœstrol, des altérations régressives nucléaires et cytoplasmatiques très nettes.

Alyea et Henderson appliquent l'orchiectomie bilatérale et signalent, sur les examens radiologiques en série, une densification et une régression rapide des métastases osseuses. Heckel et Kretschmer ont pratiqué en série des biopsies au cours d'un traitement hormonal : ils ont pu ainsi suivre l'effet non seulement clinique, mais histologique du traitement : nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Randall rapporte l'observation d'un malade castré six ans auparavant, et chez qui les métastases osseuses ont régressé en partie après administration de di-éthyl-stilbœstrol. Gutman a contribué à la compréhension du mode d'action de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate en dosant chez les porteurs de cette lésion la phosphatase acide sérique. Ces chiffres sont régulièrement très élevés, et s'abaissent à la suite du traitement hormonal.

Puis c'est, en 1943, le travail de Henline sur le diagnostic et le traitement du cancer primitif de la prostate. Campell étudie le pourcentage de l'opérabilité de ces cas ; Gilbert et Margolis en donnent des observations. Oean et ses collaborateurs,

Rupel, consacrent des articles à ce sujet. Lane expose les indications et les résultats de l'orchiectomie dans le cancer de la prostate, sujet repris par Kretschmer. Kahle et ses collaborateurs rapportent le résultat des biopsies effectuées avant et pendant le traitement hormonal. Herger et Sauer, étudient parallèlement l'évolution du cancer prostatique et la phosphatasémie, concluent que la durée de survie est généralement inversement proportionnelle à l'élévation de l'activité phosphatasique sanguine : ainsi peut être établi un pronostic assez précis.

Huggins, en 1943, montre que dans le cancer de la prostate les hormones mâles et les phosphatases jouent un rôle primordial : ce qui permet d'expliquer l'action de l'hormonothérapie sexuelle femelle. Clarke et Viets montrent les effets du di-éthyl-stilbœstrol sur les symptômes neurologiques du cancer de la prostate, thème repris par l'anglais Duncan dans un important article.

1944 marque l'apparition de travaux français sur la question qui nous occupe. Dans une revue générale, Patoir montre la nature et la valeur des traitements modernes de l'hypertrophie prostatique, et ne manque pas de mentionner les hormones femelles. Gouverneur et Dufour publient « quelques réflexions sur le traitement du cancer de la prostate », et Dossot en fait l'objet d'une intéressante étude. En Belgique, Decoux montre quelles sont les conditions nécessaires pour que l'hormonothérapie ait des chances de succès dans le cancer prostatique. Botelho innove une chimiothérapie consistant en l'injection intra-veineuse d'une solution iodo-iodurée acide stable qui aurait une action analgésiante importante.

En Grande-Bretagne, Fergusson rapporte des observations de cancers de la prostate traités par le stil-bœstrol. Watkinson et ses collaborateurs montrent les effets de l'hormone femelle sur la phosphatase acide plasmatique chez les porteurs de cancer de la prostate. Nesbit et Cummings signalent la rapidité de l'action analgésiante des hormones injectées.

L'année 1945 nous a apporté une série de travaux français, dont les uns se bornent à récapituler les résultats obtenus à l'étranger, mais dont d'autres rapportent déjà le fruit d'expériences personnelles. C'est ainsi que R. Couvelaire situe le traitement hormonal nouveau venu dans la longue suite des recherches chirurgicales et physiothérapiques qui ont marqué les étapes du traitement du cancer de la prostate, et en montre les difficultés. F. Degand étudie l'aspect radiologique des métastases osseuses dans le cancer de la prostate. Palazzoli rapporte deux observations personnelles qui montrent la valeur de l'hormonothérapie sexuelle, « véritable résurrection » dans certains cas, les échecs étant estimés à 5 %. Mais les résultats ne sont pas durables, en tous cas pas définitifs.

De Gennes et Cl. Laroche ont fait dans la Presse Médicale un exposé de ce qu'on pouvait attendre du traitement hormonal du cancer de la prostate. Leurs conclusions, empreintes de prudence, car les observations nous viennent encore surtout de l'étranger, et sont assez récentes, montrent cependant la grande

portée thérapeutique et surtout biologique des premiers résultats de l'hormonothérapie du cancer de la prostate.

Enfin, tout récemment, L. Michon apporte à l'Académie de Chirurgie les observations de vingt malades atteints de cancer de la prostate, traités par le di-éthyl-stilbœstrol ; ces documents sont classés en deux catégories.

Dans un premier groupe de quatorze observations, l'auteur a fait simultanément une résection endoscopique et un traitement par le distilbène. Dans ces cas nous avons donc l'avantage d'avoir, à côté des signes cliniques, un examen histologique. Chez trois de ces malades, il y eut prostatectomie associée. Dans tout ce groupe, les améliorations ont été surprenantes, donnant parfois l'impression de guérison.

Dans un deuxième groupe réunissant six cas, il s'agit de malades traités uniquement par le di-éthyl-stilbœstrol, la rétention n'étant pas assez importante pour commander la sonde à demeure ou la résection endoscopique.

D'une façon générale (90 % des cas), le traitement a amené une réduction de la tumeur, un retour d'appétit et de bien-être, une augmentation de poids, une disparition des troubles urinaires, une diminution de la douleur et parfois même une régression des métastases osseuses visibles sur les clichés radiographiques.

Quelques jours plus tard, à l'appui des travaux de L. Michon, G. Rouhier rapportait le cas de l'un de ses amis confié aux spécialistes lyonnais pour un cancer de la prostate, et traité par Cavailher par le distilbène avec résultat aussi favorable que ci-dessus.

Alors que Huggins et de nombreux autres auteurs pensaient que la castration donnait des résultats légèrement supérieurs au traitement hormonal, L. Michon et Vynalek, outre le point de vue du moral du malade, préfèrent le traitement par le distilbène, celui-ci pouvant d'ailleurs réussir là ou la castration a échoué. D'autre part, s'il est possible d'agir uniquement par les œstrogènes, ils pensent que dans tous les cas où la fonction urinaire est gravement troublée, il y a tout intérêt à employer simultanément la résection endoscopique et le still-bœstrol.

Enfin, les travaux de L. Michon nous amènent à des conclusions analogues, conformes d'ailleurs à celles de la plupart des travaux publiés en Amérique, à savoir que par les œstrogènes — de même que par la castration et la résection — on n'obtient pas de véritables guérisons : il s'agit de traitements palliatifs ; les malades sont améliorés avec apparence de guérison, pour une période variant, semble-t-il, de un à cinq ans. L'avenir nous dira le pourcentage de régressions durables.

III. - PRINCIPES DU TRAITEMENT HORMONAL

Il peut sembler paradoxal que des hormones œstrogènes, œstrones et dérivés du stil-bœstrol, dont on a soutenu l'action cancérigène, soient précisément utilisées dans le traitement du cancer de la prostate. L'effet déterminé par ces corps œstrogènes est très particulier. Huggins a en effet montré expérimentalement sur l'animal que la castration diminue la hauteur des cellules épithéliales normales de la prostate. Par contre, l'activité sécrétoire des cellules prostatiques du chien est stimulée par les injections d'hormone mâle, cet effet étant inhibé par l'administration de di-éthyl-stilbœstrol ou hormone œstrogène.

Il était donc plausible de penser que la suppression de la sécrétion androgène, par la castration, ou son inhibition par neutralisation par les hormones œstrogènes, pourraient avoir un effet de régression sur l'adénome ou le cancer de la prostate. De ce même principe s'étaient inspirés Beatson et Lett, qui cherchèrent à enrayer l'évolution du cancer du sein chez la femme par l'ovariectomie : tentative qui ne donna d'ailleurs que des échecs. Actuellement, on utilise le propionate de testostérone dans diverses mastopathies, avec plus ou moins de succès.

Les hormones œstrogènes parurent agir favorablement tant sur l'hypertrophie bénigne que sur le cancer prostatiques. Le but du traitement consiste donc à obtenir la neutralisation des hormones masculines en féminisant en quelque sorte l'organisme : le signe clinique qui permet de voir que ce but est bien atteint est la gynécomastie : réactions mammaires, douleur et gonflement au niveau des seins, qui montrent que l'équilibre hormonal est déjà dépassé.

Comment peut-on expliquer le rôle pathogène des hormones mâles, et l'action thérapeutique de leurs antagonistes les hormones femelles ? Huggins a récemment montré que dans le cancer de la prostate, les hormones sexuelles mâles et les phosphatases jouaient un rôle de premier plan. Présents en excès dans l'organisme, les androgènes provoquent une hyperplasie de la prostate. Inversement, les œstrogènes, folliculine, stil-bœstrol,

qui est un œstrogène de synthèse, amènent une métaplasie de cette glande.

D'autre part, le tissu prostatique chez l'homme et chez le singe est très riche en phosphatases. Dans le cancer prostatique, la phosphatase alcaline est souvent élevée, mais surtout dans les formes anciennes, la phosphatase acide est augmentée dans le sérum des cancéreux prostatiques. Or, au cours du traitement par les œstrogènes, ou après castration, les porteurs de cancer de la prostate voient le taux de leur phosphatasémie acide s'abaisser notablement, tandis que s'élève lentement la phosphatasémie alcaline. Cette action paraît éphémère, et quelques semaines après le début du traitement, tandis que les lésions osseuses s'estompent, la phosphatasémie alcaline s'abaisse à nouveau. Une injection d'androgènes est susceptible d'aggraver à nouveau l'état du cancéreux et d'augmenter en même temps sa phosphatasémie acide.

Le principe essentiel du traitement est donc de freiner une hypersécrétion des androgènes, en inhibant ou en supprimant l'action de ces hormones. C'est pourquoi on a primitivement pensé à pratiquer une castration. Mais la castration est une mutilation, bien que la seule ouverture de l'albuginée, suivie d'exérèse du tissu testiculaire, en limite psychologiquement les effets, puisque cette technique laisse dans le scrotum un petit moignon appendu au pédicule spermatique. D'autre part, la castration échoue parfois, ce qui a été expliqué par Huggins par le fait que le testicule n'est pas seul producteur d'androgènes. D'autres tissus, cortico-surrénal par exemple, seraient capables de sécréter l'hormone mâle après la castration. La castration radiothérapique, qui agit si vite et si bien sur l'élément séminal, ne touche guère la glande intersticielle, celle qu'il faut atteindre. C'est pourquoi l'administration d'hormones exogènes antagonistes paraît être un moyen plus sûr et plus efficace d'inhiber l'hyperandrogénie responsable de l'hyperplasie prostatique, et nous avons même vu que le traitement par le di-éthyl-stilbœstrol pouvait réussir là où la castration avait échoué (L. Michon).

IV. - La CONDUITE du TRAITEMENT

Tous les auteurs n'apprécient pas de la même façon les indications de l'hormonothérapie femelle du cancer de la prostate. Pour certains, seuls les cancers inopérables devront relever de cette thérapeutique. Pour d'autres, il est indiqué de tenter l'administration d'œstrogènes avant d'intervenir ; en cas d'échec ou de résultat insuffisant, l'hormonothérapie aura néanmoins amélioré les conditions opératoires.

Pour les premiers auteurs, les hormones femelles restent une mesure palliative, au même titre par exemple que la rœntgenthérapie. Elles s'adresseront alors au cancer prostatique inopérable propagé aux vésicules séminales ou à la base de la vessie, en respectant les tuniques rectales, et en l'absence de métastases. Ou encore dans les cancers diffus, avec carcinose prostato-pelvienne, cancers infiltrants avec métastases viscérales ou osseuses.

Par contre, les partisans de l'hormonothérapie pensent que devant les résultats possibles souvent obtenus, il serait inhumain de ne pas employer systématiquement un tel moyen d'action.

On a primitivement utilisé la folliculine, qui, peu active, a été rapidement abandonnée. On emploie aujourd'hui le di-éthylstilbœstrol, qui présente une activité œstrogène triple de celle de la folliculine. Cet œstrogène de synthèse a été préparé pour la première fois par Dodds et Lawson en 1936 ; c'est le 4-4'-dihydroxy-α-β-diéthylstilbène, que Dodds appela di-éthyl-stilbœstrol, corps cristallisé, blanc, insoluble dans l'eau et soluble dans le chloroforme, l'éther, les graisses et les solutions alcalines faibles. C'est donc une substance dont les milieux alcalins de l'intestin favorisent l'absorption, ce qui la rend administrable *per os*, d'autant plus facilement qu'elle n'est pas détruite par le foie. Son élimination se fait par la voie urinaire.

Nous avons vu que le but visé dans le traitement par le di-éthyl-stilbœstrol était de neutraliser les hormones masculines, de féminiser l'organisme. Cette féminisation se traduit d'abord essentiellement par l'apparition d'un certain degré de gonflement douloureux des seins, d'une gynécomastie, qui indique que l'équilibre hormonal est dépassé. C'est donc à la limite d'apparition des réactions mammaires que les doses d'œstrogène administrées doivent maintenir le malade. C'est ce degré de saturation qu'il

faut chercher à obtenir, et qui n'est atteint qu'à des doses variant avec chaque sujet. C'est ce qui explique que la posologie soit variable suivant les auteurs.

Lorsqu'en 1941, Huggins, de l'Université de Chicago, montra qu'une amélioration du cancer de la prostate pouvait être obtenue par l'emploi des œstrogènes, tous les cancers de la prostate, au Veterans Hospital, furent soumis au traitement par le di-éthyl-stilbœstrol ; tous ces cas étaient parvenus à un stade où l'on ne pouvait plus envisager une exérèse chirurgicale complète. Après avoir reçu, par la bouche, un milligramme par jour, ils recevaient une dose progressivement croissante jusqu'à 4 ou 5 mmg. par jour ; de plus, deux fois par semaine, ils recevaient une injection intra-musculaire d'hormone œstrogène naturelle jusqu'à constatation d'une amélioration. A partir de ce jour, on maintenait une dose journalière de 1 à 3 mmg., et ce indéfiniment.

Actuellement, la posologie reste variable suivant les auteurs, mais il semble bien qu'on ait tendance à prescrire d'emblée des doses fortes pour obtenir un effet immédiat, pour continuer à prescrire ensuite des doses plus faibles d'entretien. Les doses d'attaque varient de 4 à 10 mmg. par jour, les doses d'entretien se maintenant aux environs de 1 à 2 mmg. L. Michon prescrit un traitement d'attaque de 5 mmg. pendant trois semaines, puis diminue progressivement pour maintenir indéfiniment à 1 mmg. par jour. Le traitement doit être poursuivi sans interruption. et cela pendant toute la survie du malade. En effet, un retour offensif de l'hormone mâle suffit à contrecarrer les effets de l'œstrogène.

On note, au cours du traitement, quelques inconvénients signalés par les auteurs américains et français, en particulier un certain degré de sensibilité des seins, qui dans quelques cas donne lieu à une véritable gynécomastie. Lorsqu'elle est trop accentuée, il suffit d'interrompre le traitement pendant quelques jours pour le reprendre dès que la sensibilité a disparu, et nous avons d'ailleurs vu que ce signe peut servir de test dans la recherche de la dose d'hormone à administrer. On note également la disparition du libido, la suppression des érections, et l'atrophie des testicules et du pénis. Il semble que, lorsque de fortes doses sont administrées pendant une longue période, un certain degré d'asthénie puisse apparaître. Enfin, on peut observer, comme l'avaient signalé Cathala, puis Chassagne chez le jeune garçon soumis à un traitement par les œstrogènes, l'apparition d'une ligne pigmentée ombilico-pubienne et une pigmentation de l'aréole mammaire, ainsi qu'une pigmentation des organes génitaux occupant le raphé scrotal et même pénien (Loeper). Ces phénomènes s'atténuent également dès la cessation du traitement. Quant aux cas de légères intolérances gastriques signalées par certains auteurs, elles sont évitables en prescrivant le médicament au cours des repas. D'ailleurs, L. Michon n'a jamais observé d'état nauséeux, et aucun de ses malades n'a présenté une véritable intolérance au médicament. Cependant, dans les cas où la voie gastrique serait impossible, on peut faire des injections d'une solution de propionate de stil-bœstrol, injections

auxquelles L. Michon n'a jamais eu recours, tous ses malades ayant été traités par le distilbène par voie buccale. Quelques-uns cependant ont reçu des inclusions sous-cutanées de comprimés au contact de l'aponévrose des droits, mais il semble à l'auteur que l'absorption par la bouche soit préférable.

Nous ne pouvons pas ne pas rappeler les travaux de Lacassagne en 1938, qui montrait l'apparition d'adéno-carcinome mammaire chez les souris mâles recevant des injections d'une substance œstrogène synthétique. Mais il s'agissait de souris sélectionnées qui doivent normalement devenir cancéreuses et auxquelles Lacassagne administrait de très fortes doses. On favorisait donc seulement le cancer. Or aucun cas de cancer du sein, en thérapeutique par les œstrogènes, n'a été constaté par aucun auteur.

***

Le traitement hormonal du cancer de la prostate demeure avant tout un puissant palliatif. Il ne guérit pas le malade, mais il le soulage de façon étonnante et quasi-constante. Il y a un véritable « stoppage » de la maladie. Tout cancéreux prostatique doit donc bénéficier de ce traitement. Mais à quel moment faut-il le commencer ? Il faut reconnaître qu'il arrive un moment où le médicament épuise son effet : les signes et les douleurs réapparaissent, la maladie continue à évoluer, malgré la poursuite du traitement. Il semble donc qu'on ait avantage à ne pas épuiser trop tôt l'énergie potentielle de ce médicament et qu'on ne doive l'administrer qu'au moment opportun. Il ne prévient pas l'apparition des symptômes, et il est peut-être préférable de ne pas l'ordonner à tout cancer de la prostate diagnostiqué tout à son début, même ayant subi une résection. Par contre, tout cancer avancé, douloureux ou avec métastases devra bénéficier du di-éthylstilbœstrol. Le traitement d'attaque se prescrira alors avec de fortes doses qui seront ensuite ramenées à des doses d'entretien plus faibles, le traitement devant se poursuivre pendant toute la vie du malade. Tout arrêt du traitement s'accompagnera immédiatement de la reprise des symptômes, en particulier de la douleur.

Actuellement, les œstrogènes sont souvent employés seuls dans le traitement du cancer de la prostate.

Certains auteurs américains, surtout lorsque la fonction urinaire est gravement troublée, recourent, en même temps, à la sonde à demeure, parfois même pendant un temps prolongé. D'autres auteurs, dont L. Michon préfèrent associer au traitement hormonal, la résection endoscopique qui donne d'excellents résultats lorsqu'il y a rétention, et permet en outre l'examen histologique.

Il ne semble pas que l'association de la radiothérapie soit indiquée, sauf peut-être en cas de métastases, en particulier osseuses.

Quant à la castration, elle n'apporte rien de plus au traitement hormonal.

Enfin, si jusqu'à ce jour, la chirurgie seule n'a donné, dans le cancer de la prostate, que des résultats décevants, l'administration d'hormone mâle, devenant le prélude ou le complément d'une thérapeutique locale ou régionale justifiée par les circonstances, viendra peut-être résoudre la question. Et le chirurgien pourra-t-il ainsi envisager l'ablation du foyer sous couvert de di-éthyl-stilbœstrol. Mais ce n'est encore là qu'une hypothèse (R. Couvelaire).

***

Le diagnostic du cancer de la prostate est souvent un diagnostic tardif. On pourrait être tenté d'administrer les œstrogènes comme traitement préventif : or on n'est pas autorisé à donner le di-éthyl-stilbœstrol « pour voir ». Nous savons que ce médicament épuise son action plus ou moins rapidement, il faut donc lui garder toute sa puissance. D'ailleurs malgré son administration, Clarke a pu, dans un cas, observer l'apparition clinique d'un cancer dans un adénome où l'on craignait une évolution carcinomateuse.

Dans certains cas de diagnostic incertain, par exemple entre prostatite chronique et cancer, l'histologie n'étant pas là pour renseigner, on pourra utiliser le traitement d'épreuve, mais à condition que les résultats soient immédiats. Une régression nette et rapide, en quelques jours, des signes cliniques, plaidera en faveur d'un cancer prostatique, mais alors, s'il s'agit de lésions locales, se posera la question de savoir s'il faut continuer le traitement. Si, au contraire, le traitement n'a pas apporté, au bout de quelques jours, de résultat appréciable, le diagnostic demeure incertain, mais le traitement doit être suspendu.

V - MODE D'ACTION

Les observations font état d'une véritable « résurrection » dans les cas de succès. L'hormonothérapie agit en effet à la fois sur l'état local et sur l'état général. Sur la tumeur, l'action est rapide et nette. La plupart des auteurs anglo-saxons, les quelques observations françaises, sont unanimes sur ce point. La tumeur commence par s'assouplir, puis elle diminue de volume, sans d'ailleurs jamais reprendre un aspect de glande normale. Cependant les angles s'émoussent, la tumeur perd en partie sa consistance ligneuse, tout en gardant une dureté caractéristique, véritablement cancéreuse, même après un traitement hormonal prolongé.

Cette action se traduit par des remaniements histologiques. Heckel et Kretschmer ont pratiqué chez un de leurs malades soumis au traitement hormonal des biopsies répétées par voie intra-urétrale. Ils ont ainsi pu observer une altération des cellules néoplasiques, avec dégénérescence hydropique et vacuolisation des cellules. Ces modifications avaient été obtenues après l'administration d'une dose totale de 1.546 mmg. de di-éthyl-stilbœstrol en deux cent vingt-trois jours ; cliniquement, les douleurs et les troubles urinaires avaient disparu, le malade avait repris 11 kg. en six mois, et la prostate avait diminué de volume et de dureté.

De leur côté, Kahle et Schenken ont pratiqué des biopsies chez cinq cancéreux traités par le dipropionate de di-éthyl-stilbœstrol ou par le di-éthyl-stilbœstrol. Dans tous les cas, le tissu néoplasique avait subi une régression nette, les cellules cancéreuses qui, avant le traitement, présentaient de gros noyaux nucléolés et un cytoplasme réticulaire, ont présenté d'abord une régression marquée par la diminution des dimensions des noyaux, une condensation de la chromatine nucléaire. Les mitoses disparaissent, les nucléoles s'estompent. Enfin, à la base des cellules apparaissent des vacuoles cytoplasmiques.

Dans une seconde phase, les noyaux deviennent pycnotiques, tandis que le cytoplasme s'éclaircit, les vacuoles deviennent coalescentes. Les membranes cellulaires se rompent, et le centre des acini renferme des fragments de noyaux pycnotiques.

Enfin, au cours de la dernière phase, seul apparaît un stroma formé de fibres musculaires lisses et de tissu fibreux, avec accumu-

lation de macrophages, de lymphocytes, et d'amas de pigment brun.

Mais malgré ces phénomènes de dégénérescence sous l'action du traitement œstrogène, des cellules cancéreuses persistent, ainsi que Herbst d'une part, Kahle et Schenken d'autre part, ont pu le constater au cours d'autopsies.

L. Michon, chez un de ses malades mis au traitement par le distilbène à raison de 5 mmg. par jour pendant deux mois, puis ramené progressivement à 1 mmg. par jour, pratique, cinq mois après le début du traitement, une résection pour obtenir plus facilement la fermeture d'une cystostomie antérieure au traitement hormonal. Cette résection donne lieu à un examen histologique confié à Delarue qui conclue : « Epithélioma acino-glandulaire et trabéculaire, épithélioma typique très différencié ; on n'observe nulle part l'infiltration qui est le propre de la carcinomatose prostatique. Il est difficile de préciser les tendances évolutives de ce néo, d'identifier notamment des signes de régression. Nul fait ne vient ici plaider avec certitude en faveur d'un arrêt actuel de l'évolution extensive. Je note cependant un fait peu banal : les acini adénomateux sont très entourés de sclérose et leur revêtement épithélial est large, clair, comme ballonisé. Est-ce là le témoin d'une régression ? » Il n'y a donc pas, chez ce malade, de signes histologiques de régression évidente, alors que la régression clinique paraissait certaine.

Même diminuée de volume et de dureté, la prostate conserve des cellules néoplasiques susceptibles de reprendre leur prolifération dès que l'action antagoniste des hormones cessera : action toute provisoire, palliative, qui laisse le cancer en puissance bien qu'elle fasse régresser ou qu'elle en stabilise le processus.

Sur les troubles fonctionnels, qui surviennent tardivement, l'hormonothérapie a une action remarquable : la rétention disparaît quelques heures après le début du traitement, le résidu vésical diminue rapidement, puis disparaît, ainsi que les hématuries, la pollakiurie, et la dysurie.

Sur l'élément douleur, même action remarquable. La sédation est obtenue en quelques heures, qu'il s'agisse de douleurs locales ou à distance, par métastases en particulier osseuses. Celles-ci s'estompent sur les clichés radiographiques et perdent leur aspect pagétoïde, leur caractère spécifiquement néoplasique. Cependant les vacuoles ne se comblent pas. Des examens radiologiques exécutés en série par Huggins, par Stevens et Hodges, permettent de suivre le processus de densification des métastases osseuses et la régression des images. Clarke signale la régression de troubles paraplégiques secondaires à une métastase vertébrale. Nesbit, dans deux cas, a vu disparaître un syndrome de myélite transverse, les douleurs, la paraplégie ont cédé et les malades ont été capables de marcher. Amélioration d'ailleurs transitoire, la reprise de l'évolution ayant amené la mort quelques mois plus tard.

Comme les métastases osseuses, les métastases viscérales, en particulier pulmonaires, sont susceptibles d'être atténuées

par l'hormonothérapie. Dans deux cas traités par Alyea et Henderson, des métastases miliaires ont été nettoyées sur les clichés. Des ganglions néoplasiques diminuent de volume, l'œdème des membres inférieurs, dû à la compression, régresse.

Au point de vue humoral, l'hormonothérapie a une action très particulière. Les métastases osseuses s'accompagnent régulièrement d'une élévation dans le sang du taux des phosphatases acides. On sait que la phosphatase acide existe en grande quantité dans l'épithélium prostatique normal de l'adulte, et aussi dans les cellules cancéreuses. Le cancer de la prostate paraît provoquer une élévation de la phosphatasémie acide, en particulier lorsque les métastases sont constituées. Les chiffres sont très élevés, de l'ordre de 500 à 2.000 unités par gramme chez les cancéreux prostatiques. Sur dix-sept cancers métastatiques, Alyea constate sept fois une élévation de la phosphatasémie acide, et dans trois cas une élévation de la phosphatasémie alcaline. Or, si l'administration de testostérone augmente l'activité phosphatasique dans le sang, l'administration d'œstrogènes la diminue en ce qui concerne la phosphatase acide, la phosphatasémie alcaline s'élevant. La castration et l'administration d'hormones œstrogènes abaissent rapidement ces chiffres pathologiquement élevés, qui redeviennent normaux. Tant que le néoplasme reste limité à la prostate, les chiffres restent normaux, et s'élèvent rapidement en cas de progression de l'envahissement : la détermination de la phosphatasémie acide et alcaline a donc une très grosse importance clinique, diagnostique et pronostique. Elle en a également une thérapeutique, puisqu'elle indique dans sa chute que le traitement hormonal rétablit le taux sanguin et agit sur l'état cancéreux. Au point de vue diagnostique, le dosage a pu permettre d'affirmer l'existence d'un cancer de la prostate, qui ne se traduisait que par des algies ostéo-articulaires. Les modifications de la phosphatasémie sont parallèles aux résultats cliniques. Herger et Sauer ont montré que la durée de survie des porteurs de cancer prostatique est généralement inversement proportionnelle à l'élévation de l'activité phosphatasique sanguine. Lorsque la phosphatase acide dépasse 100 unités, le pronostic est mauvais. Si, après une période de stabilisation, l'évolution néoplasique reprend sa marche, l'activité phosphatasique s'élève, parallèlement à la constitution ou à l'extension des métastases et à l'accroissement de volume de la tumeur.

L'amélioration est également constatée par une augmentation du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine.

***

Enfin l'état général lui-même subit l'influence favorable du traitement hormonal. Actif aussi bien dans les cancers anciens que récents, celui-ci va parfois amener de véritables résurrections ; reprise de poids qui transforme rapidement un cachectique, rajeunissement physique et intellectuel, activité retrouvée.

VI. - RÉSULTATS

Il est toujours difficile d'apprécier l'efficacité d'un traitement, car l'évolution spontanée d'une affection est généralement mal déterminée. Cela est vrai en particulier dans le cancer, dont la marche est imprévisible, et très variable d'un sujet à l'autre. La durée de survie dans le cancer de la prostate est très diversement appréciée. On a parlé d'évolution rapide, et d'autres auteurs insistent sur la lenteur du développement de cette tumeur. Bumpus, sur 1.000 cas observés à la Clinique Mayo, estimait en 1926 que la survie moyenne était de trente et un mois après la date du diagnostic, et de neuf mois après l'apparition des métastases.

Or si les effets du traitement hormonal ne sont pas durables, ils semblent cependant susceptibles d'améliorer le pronostic vital. Ils prolongent régulièrement la survie moyenne des cancéreux prostatiques. Nesbit et Cummings ont suivi pendant plus de vingt et un mois soixante-quinze malades traités par la castration, réservée aux cancers étendus, infiltrants, métastasés, avec augmentation de l'activité phosphatasique du sang, douleurs importantes, signes de rétention urinaire, œdèmes des membres inférieurs, cachexie déjà importante. Or 45 % des malades traités étaient encore en bonne santé de vingt et un à trente-six mois après l'intervention et vingt et un malades primitivement améliorés ont vu leur affection reprendre son évolution maligne. Ces auteurs avaient distingué deux groupes de malades : les uns avaient eu un diagnostic pas trop tardif, et 68 % sont demeurés en très bon état dans les deux premières années de l'observation ; 18 % étaient encore vivants, mais avec des signes de cancer avancé, et 12 % seulement avaient succombé. Dans un second groupe, comprenant des malades traités tardivement, 16 % déjà métastasés étaient morts dans les neuf premiers mois, 28 % survivaient en bonne santé, dont l'un castré depuis trente-six mois.

Randall a rapporté le cas d'un malade survivant depuis six ans et demi. Les radiographies du squelette ayant montré l'apparition de métastases, celles-ci ont régressé sous l'action du traitement par le di-éthyl-stilbœstrol.

Huggins affirme que la proportion des améliorations obtenues par le traitement endocrinien atteint 95 % des cas. Cette amélio-

ration s'est maintenue de façon prolongée dans 45 % des cas, tandis que 55 % des malades ont vu les accidents néoplasiques réapparaître dans les dix-huit mois, et malgré la continuation de l'hormonothérapie.

Castration et hormonothérapie ont des résultats éloignés très comparables. Il semble que les échecs de la castration soient dus à ce que les glandes excisées étaient atrophiques et physiologiquement inactives. Dans ces cas, Huggins conseille pour établir le pronostic, de faire un examen histologique des gonades excisées, et de suivre l'élimination urinaire des androgènes. Dans les deux cas, les résultats sont transitoires, mais permettent néanmoins d'allonger la survie dans des conditions satisfaisantes pour le malade. Castration et hormonothérapie ont une action véritablement destructrice sur les cellules néoplasiques, d'abord sur la prostate elle-même, ensuite sur les foyers métastatiques, viscéraux et osseux. Les échecs, estimés à 5 %, seraient peut-être dus à la réapparition des hormones mâles détruites ou neutralisées par le traitement, ou à des apports nouveaux d'hormones de substitution extra-gonadales tendant à masculiniser à nouveau l'organisme (Palazzoli) : question qu'il est actuellement impossible de résoudre. Dans ces échecs totaux, le traitement n'a aucune action sur les sources d'hormones androgènes. Le traitement est-il sans action sur les cancers au début ? Il est vrai que ceci n'a jamais été vérifié par les biopsies, inutiles puisqu'il n'existe pas à ce stade de troubles fonctionnels.

L'hormonothérapie ne paraît indiquée, jusqu'à ce jour, qu'à partir du moment où les troubles urinaires, fonctionnels, apparaissent. Ils sont alors rapidement soulagés par l'administration d'œstrogènes.

VII. - CONCLUSIONS

I. L'expérimentation a montré que le développement de la prostate adulte demeurait sous la dépendance des hormones androgènes. L'administration de l'hormone mâle provoque régulièrement un développement de la gonade, l'administration d'œstrogènes inhibe ce développement, et amène une hypoplasie de la prostate.

II. Pour transposer cette action physiologique sur le plan clinique, on avait le choix entre la castration, qui vise à supprimer la source d'hormone mâle, et l'administration d'hormones sexuelles femelles, qui inhibent l'action de l'hormone mâle. Ces deux techniques ont été utilisées chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Mais dans le premier cas on risque de laisser dans l'organisme des sources actives extra-génitales et vraisemblablement cortico-surénales, d'hormone mâle. L'inhibition de celle-ci par l'administration d'hormones œstrogènes assure mieux la féminisation recherchée.

III. Les doses d'hormone femelle seront d'emblée massives, puis ramenées progressivement à une dose d'entretien, fixée d'après les réactions mammaires. Ce traitement, bien toléré, doit être poursuivi de façon continue, sous peine de voir réapparaître les troubles fonctionnels et généraux.

IV. Le traitement hormonal n'a qu'un effet symptomatique transitoire. Il permet cependant une prolongation de la survie du cancéreux dans des conditions exceptionnellement satisfaisantes. Il agit de façon quasi-constante sur les signes urinaires, sur les douleurs locales et métastatiques, et sur l'état général. La phosphatasémie acide, anormalement élevée chez ces cancéreux, s'abaisse rapidement.

Le traitement hormonal doit donc être appliqué systématiquement à tous les cancers avancés de la prostate, déjà opérés, ou inopérables. Il a à son actif de véritables résurrections, et il serait inhumain de priver les malades de son bénéfice, toujours réel même lorsqu'il n'est que transitoire.

Vu :
Le président de la thèse,
Guy LAROCHE.

Vu :
Le doyen,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le recteur de l'Académie de Paris,
— G. ROUSSY.

VIII. - RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

Alyea (E.-P.) et **Henderson (Á.-F.)**. — Carcinome de la prostate. Orchiectomie bilatérale. Clinique et rayons X. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1942, CXX, p. 1099.

Bothelo. — Essai d'une nouvelle chimiothérapie dans le cancer de la prostate. *Acad. Chir.*, 2 février 1944.

Campbell. — Carcinome de la prostate. Pourcentage des cas opérables. *Journ. Méd. Assoc.*, 1943, CXXII, p. 781.

Chassagne (P.). — Traitement de l'hémophilie par le dioxy-diéthylstilbène (stilbœstrol). *Progrès Méd.* nos 17-18, 10-24 septembre 1945.

Clarke (B.) et **Viets (H.)**. — Effets du diéthylstilbœstrol sur les symptômes neurologiques du cancer de la prostate. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1943, CXXI, p. 499.

Colon (J.-E.). — *Bol. Assoc. Med. Puerto Rico*, 1942, XXXIV, p. 41.

Couvelaire (R.). — Evolution des idées concernant le traitement du cancer prostatique. *Paris Méd.*, 10 août 1945, p. 245.

Creevy (C.-P.). — Le diagnostic et le traitement du cancer primitif de la prostate. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1942, CXX, p. 1102.

Decoux (J.). — Conditions préalables pour le traitement du cancer de la prostate par le 4-4'-dihydroxy-α-β-diéthylstilbène (di-éthyl-stilbœstrol). *Scalpel*, XCVII, 30 avril 1944, p. 105.

Degand (F.). — Les métastases osseuses du cancer de la prostate. Etude radiologique. *Paris Méd.*, 1945, p. 245.

Dossot (R.). — Traitement du cancer de la prostate. *Gaz. Méd. France*, septembre 1944, p. 234.

Duncan (G.-H.). — Traitement du carcinome prostatique par l'œstradiol et le di-éthyl-stilbœstrol. *Brit. Med. Journ.*, 1943, II, p. 137.

Fergusson (J.-D.). — Carcinome de la prostate traité par le stilbœstrol. *Lancet*, 1944, CCXLVI, p. 595.

Gennes (L. de) et **Laroche (Cl.)**. — Le traitement du cancer de la prostate. *Presse Méd.* n° 13, 31 mars 1945.

Gilbert (G.) et **Margolis (G.)**. — *Journ. of Urol.*, 1943, L, p. 82.

Gouverneur (R.) et **Dufour (A.)**. — Quelques réflexions sur le traitement du cancer de la prostate. *Revue Med. Française*, mars 1944, p. 38.

Gutman (A.-B.). — Phosphatase acide du sérum chez les malades atteints de cancer de la prostate. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1942, CXX, p. 1112.

Heckel (N.-J.). — Cancer de la prostate traité par le di-éthyl-stilbœstrol. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1942, CXIX, p. 1087.

Henline (R.). — Diagnostic et traitement du cancer primitif de la prostate. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1943, CXXI, p. 785.

Herbst (W.). — *Trans. Am. Assoc. Genito-Urin. Surg.*, 1941, XXXIV, p. 195.

Herger (C.-C.). — *Am. Journ. Surg.*, 1943, LXII, p. 185.

Hodges et **Huggins (C.)**. — *Cancer Research*, 1941, I, p. 293.

Huggins (C.). — *Science*, XCVII, 1943.

Kahle (P.-J.) et **Maltry**. — *New Orléans Med. Surg.*, XCIII, 1940, p. 121.

Kahle (P.-J.), **Ogden (H.-D.)** et **Getzof (P.-L.)**. — *Journ. of Urol.*, XLVIII, 1942, p. 83.

Kahle (P.-J.), **Schenken (J.-R.)** et **Burns (E.-L.)**. — *Journ. of Urol.*, 1943, L, p. 711.

Kearns (W.-M.). — *Wisconsin Med. Journ.*, XLI, 1942, p. 575.

Keiser. — *Virginia Med. Monthly*, 1942, LXIX, p. 344.

Kretschmer (H.). — L'orchiectomie dans le traitement du cancer de la prostate. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1943, CXXIII, pp. 755-756.

Lane (I.-J.-D.). — L'orchiectomie dans le cancer de la prostate. *Lancet*, 1943, CCXLIV, p. 166.

Loeper (M.), **Vignalou (J.)** et **Trémolières (J.)**. — Pigmentation des organes génitaux par le di-éthyl-stilbœstrol. Société Biol., séance du 9 juin 1945.

Marquardt (C.-R.) et **Flaherty (W.-A.)**. — *Urol. Cutan. Rev.*, XLV, 1942, p. 343.

Michon (L.) et **Vynalek (W.)**. — L'emploi du di-éthyl-stilbœstrol dans le traitement du cancer de la prostate. Acad. Chir., séance du 12 décembre 1945.

Michon (L.). — Observations de malades atteints de cancer de la prostate et traités par le di-éthyl-stilbœstrol. *Archives de l'Acad. Chir.* n° 408.

Nesbit (R.M.) et **Cummings (H.)**. — Cancer de la prostate traité par l'orchiectomie. Soixante-quinze cas observés six mois au moins après l'opération. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1942, CXX, pp. 1109-1111.

Nesbit (E.-M.) et **Cummings (R.-H.)**. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1944, CXXIV, p. 80.

Oean (A.-L.), **Woodard (H.-Q.)** et **Wombly (G.-H.-J.)**. — *Journ. of Urol.*, 1943, XLIX, p. 108.

Palazzoli (G.). — Le traitement du cancer de la prostate par l'hormonothérapie et la castration. *Paris Méd.*, 10 août 1945, p. 247.

Patoir (G.). — Traitements modernes de l'hypertrophie prostatique. *Echo Méd. Nord*, XV, juin 1944, p. 354.

Randall (A.). — *Journ. of Urol.*, 1942, XLVIII, p. 706.

Rouhier (G.). — A propos du traitement du cancer de la prostate. Acad. Chir., séance du 19 décembre 1945.

Rupel (E.). — *South Med. Journ.*, 1943, XXXVI, p. 251.

Schenken (J.-R.), **Burns (E.-L.)** et **Kahle (P.-J.)**. — *Journ. of Urol.*, XLIII, 1942, p. 99.

Thompson (G.-J.). — *Journ. Med. Am. Assoc.*, 1942, CXX, p. 1105.

Watkinson (J.), **Delory (G.-E.)**, **King (E.-K.)** et **Haddow (A.)**. — Phosphatase de l'acide plasmatique dans le carcinome de la prostate. Effet du stil-bœstrol. *Brit. Med. Journ.*, 1944, II, pp. 492-494.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. Introduction	5
II. Historique	9
III. Principe du traitement	13
IV. Conduite du traitement	15
V. Mode d'action	19
VI. Résultats	22
VII. Conclusions	24
VIII. Renseignements bibliographiques	25